

Dupilumab (Dupixent) vid atopisk dermatit hos vuxna

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-05-24

Datum för leverans: 2017-06-27

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Dupilumab (Sanofi/Regeneron) är en humaniserad monoklonal antikropp som riktar mot alfa-subenheten av interleukin-4-receptorn. Denna verkningsmekanism blockerar signalvägarna för IL-4 och IL-13 och minskar aktiviteten av typ 2-helper celler (Th2) som förmedlar den celldrivna inflammationen som anses ligga bakom atopisk dermatit [1].

Utifrån resultaten i de publicerade fas III-studierna är 300 mg dupilumab givet som subkutan injektion varannan vecka med en initial laddningsdos på 600 mg, den mest sannolika doseringen.

Förväntat godkännande

Vid årsskiftet 2017/2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Atopisk dermatit eller eksem är en kronisk skovvis förlöpande hudsjukdom som vid fem års ålder drabbat cirka tio procent av barnen i Sverige [2]. Globalt beräknas två till fem procent av alla vuxna ha atopisk dermatit och sjukdomen är vanligare i välmående delar av världen [3]. I en studie på svårighetsgrad av eksem i den svenska populationsstudien BAMSE fann man att 17 procent av tonåringar med eksem hade måttlig svårighetsgrad och 10 procent svår [4]. Skulle samma fördelning vara aktuell hos vuxna, vilket inte är ett orimligt antagande, kan gruppen som kan bli aktuell för behandling med dupilumab uppskattas till runt 100 000 personer. Måttlig till svår atopisk dermatit har visats vara kopplad till betydande samsjuklighet både vad gäller andra autoimmuna tillstånd och förstämningssyndrom [5].

Förskrivarkategori

Hudläkare i öppen- och sjukhusansluten vård.

Rekommenderad behandling idag

Det europeiska samarbetsorganet inom dermatologi EADV, där även deltagare från Sverige och Danmark ingår [6], rekommenderade 2010 följande behandling vid svår atopisk dermatit

med SCORAD (Scoring atopic dermatitis, ett mått på sjukdomsaktivitet där under 25 betecknar mild sjukdom och över 50 svår dermatit [7]): Sjukhusinläggning och behandling med systemisk immunosuppression, orala glukokortikosteroider, ciklosporin A, PUVA, azatioprin, oralt takrolimus eller mykofenolatmofetil.

EADV publicerade 2012 en ny version av riktlinjerna för behandling av atopisk dermatit/eksem [8, 9] där vikten av individualiserad behandling beroende på orsak poängteras [9]. Behandlingen som rekommenderas är dels basbehandling med hudvård med mjukgörare samt att undvika provocerande faktorer som allergener, damm, pollen, stress samt rekommendation om dietrestriktioner hos dem med födoämnesallergier [8]. Antiinflammatorisk behandling med topikala glukokortikosteroider i första hand och i andra hand topikala kalcineurinhämmare som takrolimus och pimekrolimus rekommenderas vid exacerbation [8] eller förebyggande i vissa utvalda fall [9]. Det är viktigt med solskydd vid topikal behandling med takrolimus eller pimekrolimus [8]. För svår atopisk dermatit används systemisk immunosuppressiv behandling med ciklosporin A, azatioprin och off label med mykofenolsyra eller metotrexat [9]. Även systemisk behandling med biologiska läkemedel som omalizumab, rituximab eller alefacept kan övervägas. Vid infektion krävs ofta antimikrobiell behandling. Adjuvant behandling med UVA-behandling rekommenderas [8, 9]. Även nätverket European Dermatology Forum har publicerat riktlinjer för behandling av atopiskt eksem som liknar de ovan beskrivna [10].

Läkemedelsverket publicerade en behandlingsrekommendation vid atopiskt eksem 2005 [11]. Denna är i princip densamma som de senare publicerade europeiska rekommendationerna som beskrivits ovan [8, 9]. Avseende systemisk behandling skriver man att dessa ofta är effektiva och kan bli aktuella i vissa svåra fall av atopisk dermatit men bör endast användas i allvarliga och terapiresistenta fall på grund av associerade biverkningar [12].

Klinisk effekt

Dupilumab studeras i ett omfattande studieprogram på indikationen atopisk dermatit. Enligt FDA-databasen (www.clinicaltrials.gov) har åtta fas II-studier och tre fas III-studier avslutats. Från fyra fas II-studier [13, 14] och två fas III-studier [15] föreligger publicerade data. För den tredje fas III-studien har preliminära data presenterats av företaget [16].

Inklusionskriterierna i de publicerade fas II- och fas III-studierna var likartade. Vuxna patienter med etablerad diagnos på kronisk medelsvår till svår atopisk dermatit, enligt American Academy of Dermatology, sedan minst tre år och med svårighetsskattning med Eczema Area and Severity Index (EASI, en annan validerad skattningsskala där 0–6 betecknar mild, 6–23 medelsvår och 23–72 svår dermatit [17]) och $EASI \geq 16$ [18] vid baseline. Samtidig behandling med topikala kortikosteroider, topikalt kalcineurin, immunosuppressiva, antibiotika eller fototerapi var inte tillåtet kontinuerligt även om topikal behandling vid sjukdomsgenombrott godkändes. Såväl patienter med akuta eller kroniska infektioner oberoende av agens och patienter med maligniteter exkluderades. Mer information om studieupplägg och resultat i tabell 1, appendix.

Totalt deltog 671 respektive 708 patienter i fas III-studierna SOLO1 och SOLO2 [15]. Efter 16 veckors behandling var andelen patienter som enligt studieläkaren (investigator) uppfattats som helt eller nästan helt fria från atopiska eksem (Investigator global assessment (IGA) 0 eller 1 och minst två poängs skillnad vecka 16 jämfört med baseline) högre i dupilumab-grupperna. Andelen patienter som uppnådde detta var 10 respektive 8 procent i placebogruppen i SOLO1 respektive SOLO2 jämfört med 38 procent och 36 procent i SOLO1

vid dupilumabdoseringen 300 mg varannan vecka respektive 37 procent och 36 procent i SOLO2 då dupilumab doserades varje vecka. [15]. Studierna var randomiserade, placebokontrollerade och dubbelblindade [15].

Medianen för EASI vid baseline låg mellan 30 och 32 i SOLO1 och mellan 29 och 31 i SOLO2, det vill säga svår atopisk dermatit. Jämfört med placebo var andelen patienter med 75-procentig förbättring av EASI (EASI-75) 32–36 procentenheter högre med dupilumab i doserna 200–300 mg varje till var fjärde vecka. Effekten var dosberoende med bättre effekt vid högre doser. Skillnaden mot placebo avseende samma utfallsmått var jämförbar i fas II-studien [13] vid samma dosering (tabell 1). Även avseende utfallsmått på klåda, livskvalitet, depression och globalskattning (POEM, DLQI, HADS, GISS och SCORAD) förelåg signifikanta skillnader mellan dupilumab och placebo.

Patienterna som inkluderades i SOLO 1 och SOLO 2 hade en median SCORAD mellan 65 och 69, det vill säga svår atopisk dermatit. I placebogruppen var den genomsnittliga procentuella minskningen efter 16 veckor på denna skala 29 procent i SOLO1 och 20 procent i SOLO2. Med dupilumab minskade SCORAD med 57 procent respektive 58 procent i SOLO1 vid dosering varje respektive varannan vecka och med 51 respektive 54 procent i SOLO2.

I den ännu ej publicerade fas III-studien (CHRONOS), som inkluderade 740 patienter som behandlas med topikala kortikosteroider (TCS), jämfördes dupilumab 300 mg varannan eller varje vecka med placebo under 52 veckor. Vid 16 veckor var andelen patienter med IGA 0-1 39 procent med dupilumab och samtidig TCS efter 16 veckor jämfört med 12 procent för placebo med TCS [16]. I SOLO-studierna utan TCS låg IGA 0–1 mellan 36 och 38 procent för dupilumab [15].

I CHRONOS noterades en bättre effekt avseende EASI-75 med kombinationen dupilumab och TCS (64–69 %) än med dupilumab utan TCS (44–52 %) i SOLO-studierna [15]. Jämfört med placebo och TCS var andelen med EASI-75 med dupilumab varje eller varannan vecka och TCS 41–46 procentenheter högre efter 16 veckor och 42–43 procentenheter högre efter 52 veckor [16].

Kliniska observanda

Det föreligger publicerade data avseende biverkningar från 920 patienter som behandlats med dupilumab i fas III-studier [15] och 318 patienter i fas II-studier [13], samt från en sammanställning från tidigare fas I- och fas II-studier med 127 patienter [14]. Studieavbrott var något vanligare i placebogruppen (Tabell 1). Av 1238 patienter som behandlades med dupilumab avbröt endast 21 (1,7 %) sitt deltagande i studierna på grund av biverkningar.

I fas III-studierna SOLO1 och SOLO2 noterades allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) hos 21/920 (2,2 %) med dupilumab och hos 23/456 (5,0 %) med placebo [19]. Två dödsfall förekom i SOLO2 studien, båda i dupilumabgrupperna. En kvinna avled i en astmaattack knappt tre månader efter den sista dupilumabdosen. En man med anamnes på depression och suicidalitet begick självmord åtta dagar efter en dupilumabdos [19]. Pressmeddelandet ifrån den icke publicerade fas III-långtidsstudien (52 veckor) CHRONOS på patienter som behandlas med topikala kortikosteroider anger SAE hos tre till fyra procent i dupilumabgruppen och hos fem procent i placebogruppen [16]. I fas II-studien noterades SAE hos 16/318 (5,0 %) med dupilumab jämfört med 4/61 (6,6 %) placebo [13].

Förekomsten av lokala reaktioner runt injektionsstället med dupilumab varierade mellan 8–19 procent i SOLO1 och SOLO2 [15] och mellan 16–20 procent i CHRONOS [16]. Lokala reaktioner noterades hos 6–9 procent med placebo. Konjunktivit var vanligare med dupilumab än med placebo i CHRONOS (13–19 % jämfört med 8 %) [16]. I SOLO2 studien noterades ingen skillnad avseende konjunktivit, en procent i alla grupper inklusive placebo [15]. I SOLO1 förekom konjunktivit hos 1 procent i placebogrupperna men hos tre respektive fem procent i dupilumabgrupperna [15].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Utöver de studier på atopisk dermatit som kommenteras ovan pågår fas III-långtidsstudier som inkluderar patienter som deltagit i någon av SOLO studierna [20] eller i andra tidigare studier [21]. Det pågår en fas III-studie på patienter med som är olämpliga för behandling med ciklosporin A [22]. En fas II-studie på barn mellan 6 och 18 år har avslutats [23] och deltagarna ifrån denna studie har rekryterats till en 120 veckors fas III-långtidsstudie [24].

Resultat från fas II-studier med dupilumab vid astma [25, 26] eller kronisk sinuit och näspolypos [27] har publicerats och fas III-studier pågår för indikationen astma [28].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Ett flertal preparat studeras på indikationen atopisk dermatit [29]. Av de monoklonala antikropparna är det endast dupilumab som befinner sig i utvecklingsfas III. Monoklonala antikroppar mot IL-13 som lebrikizumab (NCT02340234, NCT02465606) och tralokinumab (NCT02347176), mot IL-22 (fezakinumab, NCT01941537), mot IL-23p40 (ustekinumab, NCT01806662), mot IL-31 (nemolizumab, NCT01986933), mot IgE (ligelizumab, NCT01552629) och mot ”thymic stromal lymphopoietin” (TSLP; tezepelumab) befinner sig utvecklingsstadium II. Även fosfodiesterashämmaren (PDE) apremilast (NCT00931242, NCT01393158) och ”chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells” (CRTH2) antagonist oxagen och fevipiprant befinner sig i utvecklingsfas II (NCT02002208). Av de lokalt verkande preparaten är fosfodiesterashämmaren crisaborol i utvecklingsfas III. En kombinerad proteinkinashämmare, IL-1 antagonist, TNF-alfa antagonist och PDE 4-hämmare (DRM02) befinner sig i utvecklingsfas II.

Kostnad

Kostnaden för preparatet är okänd.

Receptkostnad för ett års behandling med IL-hämmarna ustekinumab (Stelara) och sekukinumab (Cosentyx) vid plackpsoriasis är drygt 134 000 kronor respektive 140 000 kronor (TLV maj 2017).

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Dupilumab ersätter inget läkemedel tidigare godkänt på denna indikation.

Substansen har i studierna getts som subkutan injektion varannan vecka och kan bli aktuellt som receptläkemedel och egen administration. Det är inte känt om förmånsansökan kommer att lämnas in men med tanke på potentiell patientpopulation ter det sig rimligt.

Andelen med måttligt till svår atopisk dermatit uppskattas till 100 000 vuxna personer ($\pm 40\,000$). Det finns ytterligare en stor grupp med lindrig sjukdom. Kostnaden för läkemedlet kan därför bli relativt hög. År resultaten vid rutin användning jämförbara med studieresultaten

torde kostnader för annan behandling minska påtagligt vilket skulle kunna minska andelen sjukvårdskontakter.

Om substansen blir godkänd torde tillgång till behandling bli en jämlikhetsfråga om tillgång till specialister i dermatologi och tillgång till läkemedlet. Ett ordnat införande ter sig därför lämpligt, åtminstone på regional nivå. Uppdatering av behandlingsrekommendationer torde även bli aktuellt.

Uppföljningsmöjligheter

Det finns idag inget nationellt kvalitetsregister för atopisk dermatit och svårighetsgrad av sjukdomen går inte att utläsa av diagnosregister eller administrativa system vilket gör det svårt att följa effekt och biverkningar hos patienten samt om indikationsglidning från individer med måttlig till svår atopisk dermatit förekommer. Man kan följa andelen i olika åldersgrupper som hämtat ut läkemedlet, detta förutsatt att läkemedlet inte blir ett rekvisitionsläkemedel.

Andra marknader

Dupilumab godkändes av FDA 2017-03-28 för behandling av vuxna med medelsvår till svår atopisk dermatit vars sjukdom inte är tillräckligt kontrollerad med topikala receptförskrivna läkemedel eller när sådana inte är lämpliga [28].

Troliga framtida försäljningsargument

I pressmeddelandet från juni 2016 [16] lyfter Sanofi fram olika försäljningsargument, som bygger på att behandlingen är mera specifik och med bättre effekt än topikala kortikosteroider och utan mer biverkningar:

“These are the first long-term Phase 3 data that demonstrated dupilumab with topical corticosteroids was superior to topical corticosteroids alone, and provided sustained efficacy, significantly improving measures of overall disease severity, skin clearing, itching, and quality of life through one year of treatment,” said George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., Chief Scientific Officer of Regeneron and President of Regeneron Laboratories. *“Although topical corticosteroids are standard therapies for atopic dermatitis, they are non-specific anti-inflammatory agents, while dupilumab is a targeted therapy that specifically blocks the IL-4/IL-13 signaling pathway. Our collective clinical data demonstrate that this pathway is a root cause in atopic dermatitis, asthma and nasal polyposis and we continue to evaluate the potential of this pathway in these atopic and allergic diseases.”* [16]

“Dupilumab is an innovative first-in-class investigational agent that has shown significant efficacy and a favorable safety profile in two pivotal Phase 3 studies in monotherapy for moderate-to-severe atopic dermatitis, and now in concomitant administration with topical corticosteroids,” said Elias Zerhouni, M.D., President, Global R&D, Sanofi. *“These one-year data strengthen the earlier 16-week results, suggesting that dupilumab impacts the aberrant activation of the IL-4/IL-13 pathway which resulted in significant efficacy without the side effects associated with immune-suppressing therapies. We will continue to advance dupilumab for patients worldwide suffering from inadequately controlled moderate-to-severe atopic dermatitis”* [16]

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Kliniska farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Mia von Euler
Docent, specialistläkare
Kliniska farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger.

Tabell 1 studieupplägg och resultat:

	Solo 1 [15]	Solo 2 [15]	CHRONOS [16]	NCT01859988 [13]	
Antal pat	671	708	740	380	
Studietyp	RCT Fas III	RCT Fas III	RCT Fas III	RCT Fas II	
Uppföljningstid	16 veckor	16 veckor	16 veckor, 52 veckor	16 veckor	
Inklusionskriterier	Vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit, bedömd som IGA 3 eller 4 och med otillräcklig effekt av lokal behandling (inom de senaste 6 månaderna) eller där lokal behandling inte är lämplig. Diagnos kronisk atopisk dermatit (> 3 år) enligt American Academy of Dermatology. EASI ≥ 16 vid screening och baseline.		Patienter med atopisk dermatit och otillräcklig effekt av topikala läkemedel inklusive steroider med eller utan kalcineurinhämmare.	Vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit med otillräcklig effekt av lokal behandling eller där lokal behandling inte är lämplig. IGA ≥ 3. EASI ≥ 16 vid baseline.	
Exklusionskriterier	Behandling med topikala kortikosteroider eller topikalt kalcineurinhämmare under veckan före studiestart (baseline), infektioner, HIV, malignitet, behandling med immunosuppressiva eller antibiotika. Fototerapi.			Akuta, kroniska infektioner, annan topikal behandling än mjukgörare veckan före, immunosuppressiva.	
Primär utfallsvariabel	Andel med IGA 0 eller 1 och en reduktion med minst 2 poäng.		Andel med IGA 0-1/ EASI-75 (≥75 % minskning från baseline) 16 v.	Procent EASI förändring från baseline.	
Resultat primär utfallsvariabel	Placebo Dupilumab v.2v. Dupilumab varje v.	Solo 1 23/224 (10 %) 85/224 (38 %) 83/223 (37 %) P<0,001	Solo 2 20/236 (8 %) 84/233 (36 %) 87/239 (36 %) P<0,001	Tillägg till topikala kortikosteroider med: Placebo 12 % / 23 % Dupilumab v.2v. 39 % / 69 % Dupilumab varje v. 39 % / 64 % P<0,0001	Placebo -18,1 % Dupilumab 300 mg/v. -73,7 % 300 mg v.2v. -68,2 % 200 mg v.2v. -65,4 % 300 mg var 4:e v. -63,5 % 100 mg var 4:e v. -44,8 %

Sekundär utfallsvariabel	EASI-förbättring ≥ 75 % (EASI-75).			Andel med IGA 0-1, EASI-75, 52 v.	Inkluderar andel med IGA 0 eller 1
Resultat sekundärvariabel	EASI-75	Solo 1	Solo 2	Tillägg till topikala kortikosteroider med:	Placebo 1/61 (2 %)
	Placebo	33/224 (15 %)	28/236 (12 %)	Placebo 12,5 % /22 %	Dupilumab
	Dupilumab v.2v.	115/224 (51 %)	103/233 (44%)	Dupilumab v.2v. 36 % /65 %	300 mg/v. 21/63 (33 %)
	Dupilumab varje v.	117/223 (52 %)	115/239 (48%)	Dupilumab varje v. 40 % /64 %	300 mg v.2v. 19/64 (30 %)
				P<0,0001	200 mg v.2v. 17/61 (28 %)
					300 mg var 4:e v. 14/65 (22 %)
					100 mg var 4:e v. 8/65 (12 %)
Jämförelsearmar	Placebo (224 +236) (Solo1+Solo2)			Placebo + TCS (n=315)	Placebo (n=61)
Dupilumabdos	600 mg dag 1 följt av: - 300 mg v.2v. (n=224+233) - 300 mg/v. (n=223 + 239)			300 mg v.2v. + TCS (n=106) 300 mg/v. + TCS (n=319)	600 mg dag 1 alternativt 400 mg dag 1 (för doseringen 200 mg v2v och 100 mg v4v) följt av: 300 mg/v. (n=63) 300 mg v.2v. (n=64) 200 mg v.2v. (n=61) 300 mg var 4:e v. (n=65) 100 mg var 4:e v. (n=65)
Studieavbrott	Placebo	Solo 1	Solo 2	Placebo 33 %	Placebo 8/61 (13%)
	Dupilumab v.2 v.	40/224 (18%)	46/236 (19%)	Dupilumab v.2v. 15 %	Dupilumab
	Dupilumab varje v.	16/224 (7%)	13/233 (6%)	Dupilumab varje v. 15 %	300 mg/v. 3/63 (5 %)
		26/223 (12 %)	18/239 (8%)		300 mg v.2v. 3/64 (5 %)
					200 mg v.2v. 11/61 (18 %)
					300 mg var 4:e v. 2/65 (3 %)
					100 mg var 4:e v. 6/65 (9 %)

IGA = Investigator global assessment, v.= vecka, v.2v. = varannan vecka, TCS = topikala kortikosteroider

Referenser

1. Hamilton, J.D., B. Ungar, and E. Guttman-Yassky, *Drug evaluation review: dupilumab in atopic dermatitis*. *Immunotherapy*, 2015. **7**(10): p. 1043-58.
2. Henriksen, L., et al., *Incidence rates of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinoconjunctivitis in Danish and Swedish children*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015. **136**(2): p. 360-6.e2.
3. Kraft, M. and M. Worm, *Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017.
4. Johansson, E.K., et al., *Atopic and nonatopic eczema in adolescence: is there a difference?* *Br J Dermatol*, 2015. **173**(4): p. 962-8.
5. Simpson, E.L., et al., *Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults*. *J Am Acad Dermatol*, 2016. **74**(3): p. 491-8.
6. Darsow, U., et al., *ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010. **24**(3): p. 317-28.
7. Oranje, A.P., et al., *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score*. *Br J Dermatol*, 2007. **157**(4): p. 645-8.
8. Ring, J., et al., *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. **26**(8): p. 1045-60.
9. Ring, J., et al., *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012. **26**(9): p. 1176-93.
10. European Dermatology Forum. *Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)*. 2014 [cited 2017 02 06]; Available from: <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>.
11. Information från Läkemedelsverket 2:2005. *Behandling av atopiskt eksem – Behandlingsrekommendation*. 2005 [cited 2017 02 06]; Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/atopiskteksem.pdf>.
12. *Behandling av atopiskt eksem – Behandlingsrekommendation*. 2005 2005. [cited 2017 February 6]; Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/atopiskteksem.pdf>.
13. Thaci, D., et al., *Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial*. *Lancet*, 2016. **387**(10013): p. 40-52.
14. Beck, L.A., et al., *Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis*. *N Engl J Med*, 2014. **371**(2): p. 130-9.
15. Simpson, E.L., et al., *Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(24): p. 2335-2348.
16. Sanofi Press release June 6. *Sanofi and Regeneron Announce that Dupilumab Used with Topical Corticosteroids (TCS) was Superior to Treatment with TCS Alone in Long-term Phase 3 Trial in Inadequately Controlled Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Patients*. 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <http://mediaroom.sanofi.com/download?id=15329&pn=862506-pdf>.
17. Chopra R, V.P., Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, Kantor R, Hsu DY, Silverberg JI, *Severity strata for EASI, mEASI, oSCORAD, SCORAD, ADSI and BSA in adolescents and adults with atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2017.

18. Hanifin, J.M., et al., *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis*. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*, 2001. **10**(1): p. 11-8.
19. *Supplement to: Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis*. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48. 2016.
20. www.clinicaltrials.gov. NCT02395133 A Study to Confirm the Efficacy and Safety of Different Dupilumab Dose Regimens in Adults With Atopic Dermatitis (AD) (SOLO-Continue). 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02395133?term=dupilumab&rank=14>.
21. www.clinicaltrials.gov. NCT01949311 Open-label Study of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients With Atopic Dermatitis. 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=REGN668%2FSAR231893&rank=4>.
22. www.clinicaltrials.gov. NCT02755649 A Study to Assess the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Atopic Dermatitis (AD) That Are Not Controlled With Oral Cyclosporine A (CSA) or for Those Who Cannot Take Oral CSA Because it is Not Medically Advisable. 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02755649?term=dupilumab&rank=19>.
23. www.clinicaltrials.gov. NCT02407756 A Study to Determine the Safety and Tolerability of Dupilumab (REGN668/SAR231893) in Patients Aged ≥ 6 to < 18 Years With Atopic Dermatitis (Eczema). 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02407756?term=dupilumab&rank=5>.
24. www.clinicaltrials.gov. NCT02612454 A Study to Assess the Long-term Safety of Dupilumab (REGN668/SAR231893) Administered in Patients 6 to < 18 Year of Age With Atopic Dermatitis (AD). 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02612454?term=dupilumab&rank=15>.
25. Wenzel, S., et al., *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial*. *Lancet*, 2016. **388**(10039): p. 31-44.
26. Wenzel, S., et al., *Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(26): p. 2455-66.
27. Bachert, C., et al., *Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2016. **315**(5): p. 469-79.
28. www.clinicaltrials.gov. NCT02414854 Evaluation of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma (Liberty Asthma Quest). 2016 [cited 2017 02 03]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414854?term=dupilumab&phase=2&rank=2>.
29. Lauffer, F. and J. Ring, *Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis*. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2016. **21**(1): p. 81-9.
28. Adis Insight. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate the efficacy and long-term safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Publicerat* 2017-03-28. [cited 2017 05 09] Available from: <http://adisinsight.springer.com/trials/700244340>